

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001187

International filing date: 28 January 2005 (28.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-022547  
Filing date: 30 January 2004 (30.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

02. 3. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 1 月 3 0 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 2 2 5 4 7

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

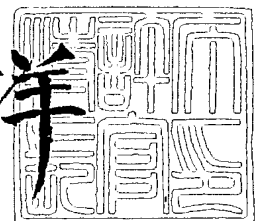
J P 2 0 0 4 - 0 2 2 5 4 7

出 願 人  
Applicant(s): 株式会社三和化学研究所

2 0 0 5 年 4 月 1 4 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



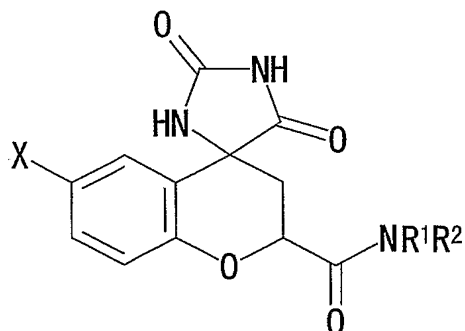
【書類名】 特許願  
【整理番号】 SKK1509P  
【提出日】 平成16年 1月30日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/415  
【発明者】  
    【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研究所 内  
    【氏名】 加藤 憲明  
【発明者】  
    【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研究所 内  
    【氏名】 長野 弘  
【発明者】  
    【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研究所 内  
    【氏名】 谷古 香  
【発明者】  
    【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研究所 内  
    【氏名】 城森 孝仁  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000144577  
    【氏名又は名称】 株式会社 三和化学研究所  
    【代表者】 山本 一雄  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 000918  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式

【化 1】



(式中 X はハロゲンを意味し、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよい C1-6 アルキル基を示すか、又は、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は一緒にて窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に 5 ～ 6 員の複素環を示す。)

で示される化合物を有効成分とする、糖尿病黄斑症の予防又は治療剤。

【請求項 2】

化合物が (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドである、請求項 1 に記載の糖尿病黄斑症の予防又は治療剤。

【請求項 3】

経口剤の形態を有し、糖尿病黄斑症における黄斑浮腫又は糖尿病色素上皮症に使用される、請求項 1 又は 2 に記載の糖尿病黄斑症の予防又は治療剤。

【請求項 4】

糖尿病黄斑症における黄斑浮腫が局所性黄斑浮腫又はびまん性黄斑浮腫である、請求項 3 に記載の糖尿病黄斑症の予防又は治療剤。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】糖尿病黄斑症の予防又は治療剤

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ヒダントイン誘導体、特に(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドの新たな医薬用途に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

生活習慣病である糖尿病の患者数は増加の一途を辿り、厚生労働省による平成14年度の糖尿病実態調査では、日本における糖尿病患者数は740万人と推定されている。最近のインスリン非依存型糖尿病913例での疫学的調査において、糖尿病患者の約8%（約60万人）が黄斑症を有していることが報告されている。糖尿病患者数の増加に伴い、糖尿病黄斑症の患者数も増加することが予測される。

## 【0003】

糖尿病黄斑症は、糖尿病網膜症とともに、糖尿病患者の網膜疾患の1つとして重要視されている。糖尿病黄斑症は、黄斑浮腫、虚血性黄斑症、糖尿病色素上皮症、黄斑牽引に分類される。糖尿病網膜症の治療目的は光を失う失明防止、一方、糖尿病黄斑症のそれは視力低下の防止・改善となっている。黄斑は、高い中心視力（最も鋭敏で高度な視力）を得られるように、形態が網膜と大きく異なり、視細胞以外の組織は極端に少ない特殊な構造（内網状層および内顆粒層の欠如）を有している。従って、臨床において問題となる視力低下は、黄斑症によるものである。光凝固法や硝子体手術法の発展は網膜症による失明をほぼ防止できるようになったが、黄斑症に対してはまだまだ不十分であり、網膜症治療とは異なる治療が黄斑症には求められている。このことは少なからず存在する網膜症を持たない黄斑症だけの患者の治療を考える上でも重要である。とりわけ、昨今の糖尿病網膜症に対する汎光凝固療法の増加は、糖尿病黄斑症の黄斑浮腫を増悪させ、一層の視力低下を惹起するとされる。そこで、いかに視力を保持、改善させて患者のQuality of Life (QOL) を改善するかに治療法の主眼が移っている。

## 【0004】

網膜血管内皮細胞又は網膜色素上皮細胞にある血液網膜関門の破綻により生じる黄斑浮腫は、黄斑症のうちの約90%を占め、黄斑症における視力低下の主原因となっている。この視力低下は、失明までには至らないが、通常的生活が困難な社会的失明といわれる極度の視力低下を起こす。一方、医療技術の進歩により平均寿命が益々長くなってきているため、このような視力低下は、人生のQOLを考慮すると無視できない重要な問題である。視力低下を予防又は改善するために行う主な治療法には、光凝固法、硝子体手術法および薬物療法がある。光凝固法および硝子体手術法は臨床研究の中でその有効性を模索している状況だが、未だ黄斑浮腫に対する有効性、安全性は確立していない。むしろ、血管新生緑内障や浮腫の増悪などの合併症が発現する場合があることから、有効かつ安全な薬物療法の登場が切望されている。現在、薬物療法では、ステロイド剤や炭酸脱水素酵素阻害剤が抗炎症作用を主薬効作用として対処療法的に使われているが、何れも有効性は確立しておらず、これらの長期服用は副作用発現に繋がることから、糖尿病のような慢性疾患では継続使用が困難な状況にある。

## 【0005】

本出願会社において発見された(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドは、強力なアルドース還元酵素阻害作用を有し、長期間にわたる服用でも高い安全性を有する化合物として開発され、現在、糖尿病性神経障害治療薬として世界的に臨床試験が進められている。

## 【0006】

(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドを含むヒダントイン誘導体については、特開昭61-200991に糖尿病性神経障害に対する用途が、特開平4-173791には循環器系疾患に対する用途が、特開

平6-135968には老化に伴う諸疾患に対する用途が、特開平7-242547には糖尿病性単純網膜症に対する用途が、特開平8-231549には糖尿病性角膜症に対する用途が記載されている。しかしながら、糖尿病黄斑症については、ヒダントイン誘導体の有効性は報告されていない。

【0007】

以上述べたように、糖尿病黄斑症については、医療現場から有効性かつ安全性の高い治療法の確立が強く求められている。特に、眼科手術療法の安全性の問題から、長期間服用が可能な安全性の高い薬物療法の登場が強く求められているのが現状である。ところが、このような治療薬の開発にとって重要な実験的糖尿病黄斑症に対する評価モデルすらない状況であり、医薬品開発のための実験モデルの確立が急がれるところである。

【0008】

【特許文献1】特開昭61-200991

【特許文献2】特開平4-173791

【特許文献3】特開平6-135968

【特許文献4】特開平7-242547

【特許文献5】特開平8-231549

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、以上のような背景を考慮してなされたものであり、既存薬とは異なる機序で有効性を示し、長期服用が可能な糖尿病黄斑症の予防又は治療薬を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

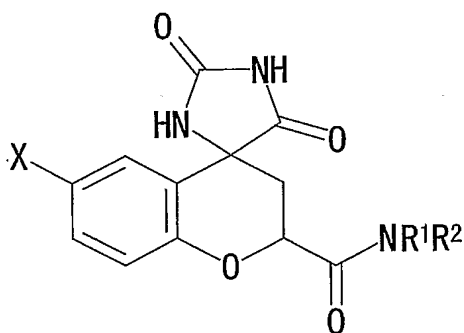
【0010】

本発明者らは、まず、糖尿病黄斑症の動物実験モデルの確立から行わなければならなかった。即ち、齧歯類には黄斑部がないばかりか、視細胞層などの網膜外側の部位、即ち黄斑相当部位での浮腫はこれまで報告が無く、また、糖尿病によりその程度が強まるのか又弱まるのかも報告例が無い。そこで、動物を用いた病態研究に取り組んだ結果、ラットに糖尿病を惹起した後に眼内虚血状態を作り、その後再灌流を行うと、視細胞層に浮腫が発現することを見出した。本実験モデルでは、虚血・再灌流により眼内で起こるフリーラジカルの過剰産生などの酸化ストレス増大が、内側血液網膜関門（網膜血管から血管外への物質の移動を制御する関門）および外側血液網膜関門（脈絡膜から網膜への物質の移動を制御する関門）を破綻させ、血管透過性を亢進することが示唆される。そのため、この血管透過性亢進と、糖尿病による網膜血管透過性の亢進とが加わって、浮腫を発現したものと考えられる。このようにして視細胞層に浮腫を発現する今回のモデルは、ヒト糖尿病黄斑症における黄斑浮腫に酷似した発症機序を有しており、糖尿病黄斑症の評価に適したモデルと言える。

【0011】

本発明者らは、前述の動物実験モデルを用いて、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドを評価したところ、視力の維持に中心的役割をもつ視細胞層の浮腫に対して有効であることが判明した。即ち、本発明は、下記一般式で記載されるヒダントイン誘導体、中でも、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミド（以下SNK-860と称する）を有効成分とする、糖尿病黄斑症の予防又は治療剤である。

## 【化1】



(式中Xはハロゲンを意味し、 $R^1$ および $R^2$ は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基を示すか、又は、 $R^1$ と $R^2$ は一緒に窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に5～6員の複素環を示す。尚、Xのハロゲンはフッ素が好ましい。また、C1-6アルキル基としては、メチル基が好ましい。)

## 【0012】

糖尿病黄斑症としては、糖尿病黄斑症における黄斑浮腫及び糖尿病色素上皮症があげられる。また、糖尿病黄斑浮腫としては、局所性黄斑浮腫及びびまん性黄斑浮腫があげられる。本発明の糖尿病黄斑症の予防又は治療剤は、経口剤の形態が好ましい。

## 【0013】

本発明はまた、齧歯類を用いた糖尿病黄斑症の動物実験モデルにも関する。本モデルは、齧歯類の動物、例えばラット（正常ラット）にstreptozotocin (STZ)等の薬物を投与して糖尿病を惹起し、更に、虚血・再灌流により網膜視細胞層に浮腫を発現させた糖尿病黄斑症のモデル動物である。ここでは、薬物による糖尿病の惹起の代わりに、遺伝性糖尿病動物を使用することもできる。更に本発明は、そのモデル動物を使用した糖尿病黄斑症に対する薬物の評価方法にも及ぶ。即ち、前記モデル動物に評価したい薬物を投与し、網膜視細胞層の厚さを測定することにより、薬物の浮腫に対する有効性を評価する方法である。

## 【発明の効果】

## 【0014】

本発明は、長期の投与が可能な糖尿病黄斑症の治療剤を提供するだけでなく、糖尿病黄斑症の治療剤の探索に必要な実験モデル動物を提供する。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0015】

以下に、本発明を更に詳細に説明する。

ヒダントイン誘導体（中でも、SNK-860）は、通常の製剤技術により、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、シロップ剤として経口的に、或いは注射剤、坐剤等として非経口的に投与することができる。固形剤の場合には、製剤化に際して薬理的に認容し得る賦形剤、例えば澱粉、乳糖、精製白糖、グルコース、結晶セルロース、カルボキシセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、磷酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等を用いることができ、必要であれば滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、着色剤等を配合することができる。又、液剤の場合には、安定剤、溶解助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を用いることができる。多様な製剤化が可能であるが、精製白糖を配合した経口剤が好ましい。投与量は、症状、年齢、投与方法、剤型等により異なるが、通常の場合には、成人に対し上記の化合物として1日当たり0.1 - 100mgの範囲内、好ましくは1-60mgを1日当たり1回又は数回に分けて連日投与するのが好ましい。

## 【実施例1】

## 【0016】

## [薬効薬理試験例 1]

## 1. 方法

体重約250 g (8週齢) の雄性Sprague Dawley系ラットに、streptozotocin (STZ: Sigma 社) を60 mg/kgの割合で尾静脈内に注入し、糖尿病を惹起した。STZ処置1週後に血漿中グルコースを測定し、300 mg/dl以上のラットを糖尿病ラットとして継続して実験に供した。設定した群は以下の3群とし、STZ処置2週後から5%アラビアゴム溶液又はSNK-860溶液の経口投与を1日1回実施した。

(1) 正常対照群：5%アラビアゴム溶液を5 ml/kgの割合で投与

(2) 糖尿病対照群：5%アラビアゴム溶液を5 ml/kgの割合で投与

(3) SNK-860 32 mg/kg投与糖尿病群：5%アラビアゴム溶液に懸濁したSNK-860溶液 (32 mg/5 ml) を5 ml/kgの割合で投与。

2週間の投与後に以下の処置を行い、眼内虚血を起こした。処置終了後、通常の飼育を2日間行い、その後眼球を摘出して組織学的評価を行った。薬物投与は、虚血処理後の再灌流期間(2日間)も行った。

## 【0017】

(眼圧負荷による網膜虚血)

眼内灌流液 (オペガードMA: 千寿製薬) の入ったボトルに輸液セット (テルフュージョン輸液セット: テルモ) を接続し、それに三方活栓を付けた延長チューブ (エックステンションチューブ: テルモ) を接続した。チューブの先端には注射針 (30G×1/2: 日本ベクトン・ディッキンソン(株)) を装着した。眼内灌流液の入ったボトルは、スタンドを用いて一定の高さに固定した。ペントバルビタールナトリウム (ソムノペンチル: シェリングプラウアニマルヘルス社) を50 mg/kgの割合でラット腹腔内に投与して麻酔した後、右眼に散瞳薬 (ミドリリンP: 参天製薬) と局所麻酔薬 (ベノキシール点眼液0.4%: 参天製薬) を点眼した。麻酔は適時追加した。その後ラット右眼の前眼房に注射針を刺入し、三方活栓を操作して眼内に圧力を負荷した (圧力は130 mmHg以上、負荷時間60分間)。Sprague Dawley系ラットは、眼圧負荷により網膜血流が遮断されると眼底が赤から白に変わるので、網膜虚血の達成が容易に観察できる。眼圧負荷後、注射針を抜いて眼圧負荷を解除するとともに再灌流を行い、抗菌点眼剤 (タリビット眼軟膏: 参天製薬) を右眼に塗布した。

## 【0018】

(組織学的評価)

虚血処置2日後 (再灌流2日後) に、エーテル麻酔下でラット左右眼球を摘出した。摘出した眼球は、氷冷した固定液 (3%グルタルアルデヒドを含むリン酸緩衝液) に入れて2日間固定した。その後、リン酸緩衝液で1日間眼球を洗浄した。眼球は常法に従ってパラフィンに包埋した後、視神経束を含む水平切片を作製した。切片の染色はヘマトキシリン・エオジンを用いて行った。組織学的評価は、視神経束近傍の画像左右2視野 (4視野/ラット) を光学顕微鏡から画像解析装置 (IPAP-WIN: 住化テクノサービス) に取り込んで行った。得られた各網膜画像の内、視細胞層の厚みを測定した。浮腫の程度は、虚血・再灌流した眼球 (右眼) の視細胞層の厚さを同一固体の非処置眼 (左眼) の視細胞層の厚さで除して、百分率で表した。

## 【0019】

## 2. 結果

(浮腫に対する効果)

正常対照群ラットの虚血・再灌流後の視細胞層の厚さは、非処置眼に比べ減少していた。一方、糖尿病対照群のラットでは、虚血・再灌流による視細胞層の厚さの増加がみられ、浮腫の発現が確認された ( $p<0.05$ )。SNK-860 32 mg/kg投与糖尿病群では、厚さが正常対照群と同じ値であり、浮腫はみられなかった。

## 【0020】

(外顆粒層の細胞核脱落に対する効果)

視細胞層に隣接する外顆粒層には、視細胞の核が局在している。外顆粒層の細胞核脱落



の程度を調べた結果、正常対照群 5 例においては、全く核脱落がみられなかった。糖尿病対照群では 7 例中 3 例に明らかな核脱落があり、内 2 例では 50%以上の核脱落が観察された。SNK-860 32 mg/kg投与糖尿病群では、4 例全てに核脱落は見られなかった。

【 0 0 2 1 】

これらの結果は、SNK-860が、糖尿病による視細胞層の浮腫形成を阻止し、更に外顆粒層（視細胞の核の集合した網膜層）の核脱落を防止することを示している。

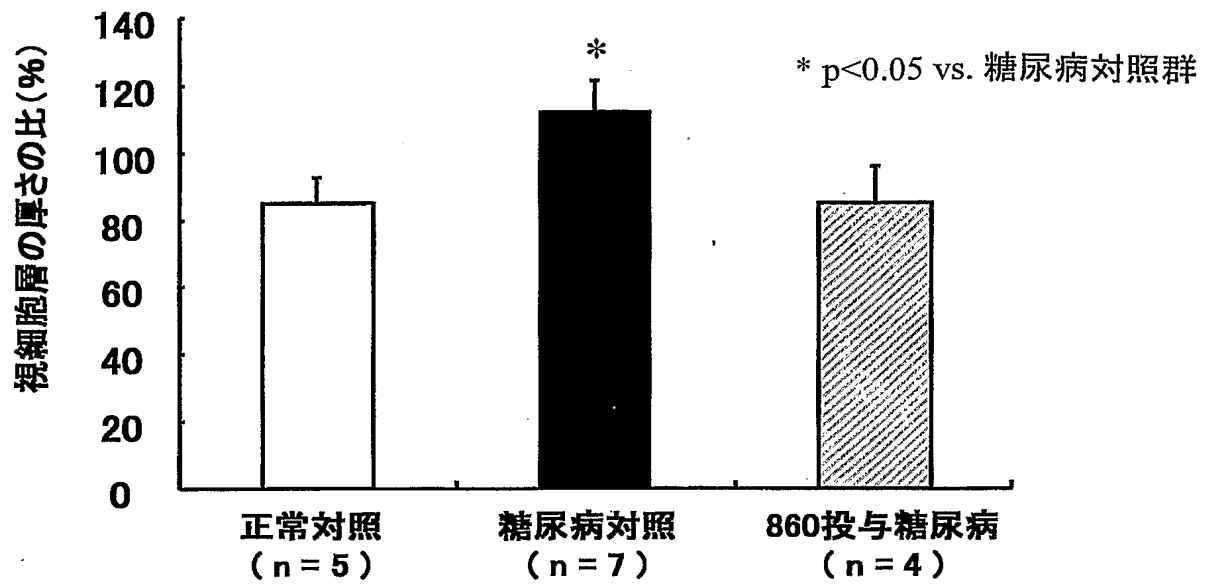
【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 2 】

【図 1】 虚血・再灌流眼の網膜視細胞層の厚さの比を示す。厚さの比は虚血・再灌流した眼球の網膜視細胞層の厚さを同一固体の非処置眼網膜視細胞層の厚さで除して、百分率で表した。図中の\*は危険率5%で有意な差があることを示す。

【書類名】 図面

【図 1】



## 【書類名】 要約書

## 【要約】

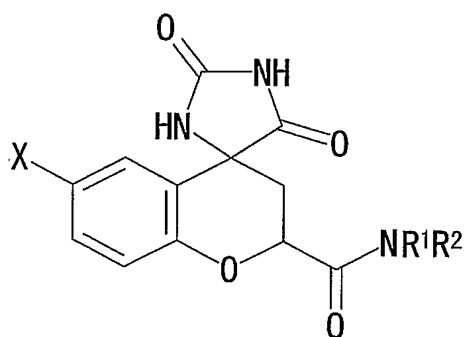
## 【課題】

既存薬とは異なる機序で有効性を示し、長期服用が可能な糖尿病黄斑症の予防又は治療薬を提供することを課題とする。

## 【解決手段】

本発明は、一般式

## 【化 1】



(式中Xはハロゲンを意味し、 $R^1$ および $R^2$ は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基を示すか、又は、 $R^1$ と $R^2$ は一緒にて窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に5～6員の複素環を示す。)

で示される化合物を有効成分とする、糖尿病黄斑症の予防又は治療剤である。中でも、化合物としては、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドが好ましい。

特願 2 0 0 4 - 0 2 2 5 4 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 1 4 4 5 7 7 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 1 0 日
[変更理由]	新規登録
住 所	愛知県名古屋市東区東外堀町 3 5 番地
氏 名	株式会社三和化学研究所